

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 77 03465**

(54) Préparations pharmaceutiques destinées à remédier à l'abus des stupéfiants.

(51) Classification internationale (Int. Cl.<sup>2</sup>). A 61 K 31/195.

(22) Date de dépôt ..... - 8 février 1977, à 15 h 4 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Demande de brevet déposée aux Etats-Unis d'Amérique  
le 11 février 1976, n. 656.996 aux noms de Ronald D. Robson et Jeffrey K. Saelens.*

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... B.O.P.I. - «Listes» n. 36 du 9-9-1977.

(71) Déposant : CIBA-GEIGY AG., résidant en Suisse.

(72) Invention de :

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Regimbeau, Corre, Paillet, Martin et Schrimpf.

La présente invention concerne de nouvelles préparations pharmaceutiques.

Les acides 4-amino-3-p-halogène-phényl-butyriques et leurs dérivés actifs en thérapeutique sont décrits dans les brevets  
5 US 3 471 548 et 3 634 428. L'un de ces composés, à savoir le Baclofen [ $\equiv$  acide 4-amino-3-p-chlorophénylbutyrique] est le principe actif du myorelaxant LIORESAL<sup>®</sup>. En outre, d'après le Brit. J. Pharmacol. 54, 171 (1975), une dose efficace non-spasmodique de Baclofen renforce l'effet analgésique de la morphine. On a découvert,  
10 de façon surprenante, que lesdits acides 4-amino-3-p-halogènephénylbutyriques et leurs dérivés, en particulier le Baclofen, selon les doses, ne renforcent pas nécessairement les effets secondaires de la morphine, en particulier le besoin de drogue et la tendance à une certaine dépendance physique. De fait, de faibles doses de  
15 ce composé font disparaître les symptômes qui apparaissent lors de la désaccoutumance aux stupéfiants, en particulier aux narcotiques, comme la morphine, et diminuent le besoin de ces produits, en particulier de la morphine. On a donc à administrer des stupéfiants, comme les narcotiques, en particulier en combinaison avec lesdits  
20 acides 4-amino-3-p-halogènephényl-butyriques ou leurs dérivés, pour prévenir la dépendance envers la drogue ou faire régresser les symptômes de désaccoutumance des intoxiqués.

L'objet de la présente invention est une préparation pharmaceutique destinée à diminuer le risque d'intoxication lors  
25 de l'utilisation d'un stupéfiant, ainsi que les symptômes de désaccoutumance que fait naître ce genre de produit. Cette préparation contient :

- A) une quantité pharmacologiquement efficace de stupéfiant,
- 30 B) 0,1 à 1 mg/kg/jour d'un acide 4-amino-3-p-halogène-phényl- ou 3-p-trifluorométhylphényl-butyrique, d'un dérivé N-alcanoyle inférieur ou N-phényl-alcanoyle inférieur, d'un ester d'alcoyle inférieur ou d'un ester de phényl-alcoyle inférieur, ou d'un sel de ces composés utilisable en thérapeutique, et
- 35 C) un support pharmaceutique.

Les préparations ci-dessus mentionnées ouvrent d'intéressantes perspectives thérapeutiques, par exemple en chirurgie, ou dans la prévention de l'abus des stupéfiants, en particulier des

narcotiques, et dans le traitement des maladies chroniques.

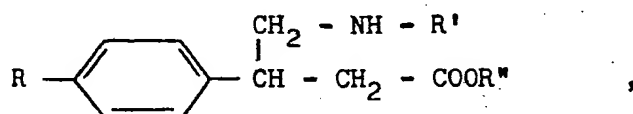
Les stupéfiants les mieux adaptés aux préparations revendiquées ici sont tout d'abord les narcotiques que l'on prescrit en général contre la souffrance et les douleurs, comme l'alphaprodine, l'aniléridine, la bézitramide, la codéine, la dihydrocodéine, le diphénoxylate, l'éthylmorphine, le fentanyl, l'hydrocodon, l'hydromorphon, l'isométhadon, le levometorphan, le levorphanol, la métazocine, le méthadon, le métopon, la morphine, les extraits d'opium, les extraits fluides d'opium, la poudre d'opium, les granulés d'opium, l'opium brut, la teinture d'opium, l'oxycodon, l'oxymorphon, la péthidine, la phénazocine, la piminodine, le racéméthorphan, le racémorphan ou la thébaïne, ou les sels de ces corps utilisables en thérapeutique.

On peut aussi avoir avantage à prescrire une cure de désaccoutumance aux narcotiques, qui sont souvent employés illégalement, en combinaison avec lesdits acides 4-amino-3-p-halogène-phenylbutyriques ou leurs dérivés ci-dessus mentionnés. Comme exemples de ces narcotiques, on peut citer l'acétorphine, l'acétyldihydrocodéine, l'acétylméthadol, l'allylprodine, l'alphacétylméthadol, l'alphaméprodine, l'alphaméthadol, la benzéthidine, la benzylmorphine, le bêtacétylméthadol, la bêtaméprodine, le bêtaméthadol, la bêtaprodine, le clonitazène, le méthyl-bromure de codéine, le N-oxyde de codéine, la cyprénorphine, la désomorphine, la dextromoramide, le dextrorphan, la diampromide, le diéthylthiambutène, la dihydromorphine, le diménoxadol, le dimépheptanol, le diméthylthiambutène, le dioxaphétyl-butyrate, le dipipanon, le drotébanol, l'éthylméthyl-thiambutène, l'étonitazène, l'étorphine, l'étoxéridine, la furéthidine, l'héroïne, l'hydromorphinol, l'hydroxypéthidine, le céto-bémidon, la lévonoramide, le lévophénacylmorphan, la méthyl-désorphine, la méthyl-dihydromorphine, la morphéridine, le méthylbromure de morphine, le méthyl-sulfonate de morphine, le N-oxyde de morphine, la myrophine, la nicocodine, la nicomorphine, le noracyméthadol, le norlévorphanol, le norméthadon, la normorphine, le norpipanon, le phénadoxon, la phénampromide, le phénomorphan, la phénopéridine, la piritramide, la pholcodine, la proheptazine, la propéridine, le propirame, la racémoramide, le thébacon ou la trimépéridine, ou les sels de ces corps utilisables en thérapeutique.

Comme autres stupéfiants, on peut citer les barbituriques, comme l'allobarbital, l'amylobarbital, le butabarbital, l'hexobarbital, le méphobarbital, le méthabarbital, le méthohexital, le pentobarbital, le phénobarbital, le phénéthylbarbital, 5 le sécobarbital, le talbutal ou le thiopental ; mais aussi le glutéthimide, le méthaqualon, le chloral ou l'alcool.

Les acides 4-amino-3-p-halogènephényl-butyriques et leurs dérivés ci-dessus mentionnés répondent à la formule

10



15 où R est un halogène, comme le fluor, le chlore ou le brome, ou le pseudohalogène trifluorométhyle, où R' représente un hydrogène, un alcanoyle inférieur ou un phénylalkanoyle inférieur, comme l'acétyl, le propionyl, le butyryl ou le phénylacétyl, et R'' un hydrogène, un alcoyle inférieur ou un phénylcoyle inférieur, 20 eur, comme le méthyl, l'éthyl, le propyl, le butyl ou le benzyl, et les sels des acides ou des esters ci-dessus mentionnés avec des acides ou des bases utilisables en thérapeutique.

Les quantités analgésiques efficaces des narcotiques ci-dessus mentionnés, c'est-à-dire leurs doses utiles sont aujourd'hui bien connues des spécialistes. Il est facile de déterminer les 25 quantités desdits acides 4-amino-3-p-halogènephényl-butyrique ou de leurs dérivés ci-dessus mentionnés qui ne renforcent pas l'effet analgésique selon les méthodes d'expérimentation classiques, par exemple celles qui sont illustrées dans le Vol. 54 déjà cité 30 du Brit. J. Pharmacol. En général ces doses sont comprises de préférence entre environ 0,1 et 1 mg/kg/jour ou pour une dose unique entre environ 1 et 10 mg.

On peut démontrer l'activité nouvellement découverte desdits acides 4-amino-3-p-halogènephényl-butyriques et de leurs dérivés 35 vés par des expériences appropriées, où on se sert, comme animaux d'expérience, surtout de mammifères, comme les rongeurs. Ainsi, le Baclofen, représentatif desdits acides aminés, provoque, lors de l'administration de doses orales supérieures ou égales à environ

2,5 mg/kg/jour, une diminution appréciable, selon la dose, de l'agitation des souris, tant du point de vue qualitatif que quantitatif (Arch. int. Pharmacodyn. 190, p. 213, 1971). Dans ce protocole d'expérience, les souris reçoivent une injection sous-cutanée de 5 20 mg/kg de sulfate de morphine sous forme de solution aqueuse à environ 0,2% répartie en sept doses sur une durée de deux jours. Deux heures après la dernière dose de morphine, les souris reçoivent une solution semblable de 100 mg/kg de Naloxon (= antidote aux narcotiques) injectée de façon intra-péritonéale, qui provoque une 10 agitation chez les souris. Le désir irrépressible de s'agiter est un symptôme caractéristique de désaccoutumance chez la souris ou le rat. Outre la proportion de souris agitées par lot expérimental obtenue on enregistre également les épisodes d'agitation isolés, et on détermine ainsi l'influence sur ce comportement des substances- 15 test administrées une heure avant le traitement au Naloxon. On a constaté dans d'autres expériences que des myorelaxants différents, comme le méthocarbimol, n'ont pas d'effet sur l'agitation des souris jusqu'à des doses orales de 600 mg/kg/jour. On en déduit que l'action du Baclofen ne repose pas sur cette relaxation musculaire. 20 De façon analogue, des doses orales de Baclofen supérieures ou égales à 2,5 mg/kg/jour réduisent l'agitation ci-dessus décrite, provoquée par le Naloxon, de rats fortement anesthésiés (10 doses de 38,75 mg de sulfate de morphine par kg répartis sur 2 jours 1/2). De la même façon, des doses sous-cutanées de Baclofen supérieures 25 ou égales à 1 mg/kg/jour réduisent substantiellement le syndrome de manque de singes Rhésus intoxiqués avec de la morphine, qui en sont déjà au stade du manque par suite de privation de leur dose habituelle de morphine. On arrive une nouvelle fois à ce résultat sans symptôme de décontraction musculaire, que provoque le Baclo- 30 fen. La dose est donc inférieure à celle qui provoque une décontraction musculaire chez cette sorte d'animaux.

Dans une autre expérience, des rats spécialement préparés sont en position de s'administrer à eux-mêmes de la morphine par voie intra-veineuse au moyen d'une canule continue. Il leur suf- 35 fit pour cela d'appuyer sur un levier qui met en marche le mécanisme de dosage d'une solution aqueuse de sulfate de morphine. On suppose que la piqûre est ressentie comme agréable, et les rats deviennent bientôt intoxiqués. Après suppression de la morphine

apparaissent des symptômes de manque extrêmement prononcés. Le Bacclofen, à une faible dose orale de 1,25 mg/kg/jour, répartie sur cinq jours, provoque une diminution prononcée de la quantité de sulfate de morphine autoadministrée. En outre, les symptômes de désaccoutumance qui étaient apparus chez les animaux intoxiqués disparaissent également, résultat auquel on parvenait jusqu'ici en administrant un succédané de la morphine, comme le méthadon.

Ces nouvelles préparations pharmaceutiques, destinées à diminuer le besoin de stupéfiants suscité par exemple par les narcotiques, ou à supprimer les symptômes de désaccoutumance peuvent être administrés de préférence par voie entérale, c'est-à-dire orale ou anale, surtout sous forme de dose unique, trois fois par jour. On peut également choisir une administration parentérale, par exemple intra-musculaire ou intra-veineuse, ou une application combinée. Dans ce dernier cas, on administre par exemple une préparation narcotique connue par voie intra-veineuse, puis une quantité, insuffisante pour provoquer une spasmolyse, d'une préparation connue desdits acides 4-amino-3-p-halogènephényl-butyrique ou de leurs dérivés, comme le LIORESAL®.

Le support pharmaceutique mentionné en C) est de préférence adapté à l'administration entérale, par exemple aux comprimés, capsules ou suppositoires, qui contiennent le principe actif joint à des diluants, comme le lactose, le dextrose, le sucre de canne, le mannitol, le sorbitol, la cellulose et/ou la glycine, et des lubrifiants comme la terre siliceuse, le talc, l'acide stéarique ou les sels de ce corps, comme le stéarate de magnésium ou de calcium, et/ou le polyéthylèneglycol ; les comprimés comprennent également des liants, par exemple le silicate de magnésium-aluminium, des amidons, comme l'amidon de maïs, de froment, de riz ou de sagittaire, de la gélatine, de la gomme adragante, de la méthylcellulose, de la carboxyméthyl cellulose sodée et/ou de la polyvinylpyrrolidone et, si on le désire, des solvants, comme les amidons, l'agar, l'acide alginique ou un sel de ce corps, comme l'alginate de sodium, et/ou des mélanges effervescents, ou des absorbants, des colorants, des parfums et des adoucisseurs. Les préparations injectables sont de préférence des solutions ou suspensions aqueuses isotoniques, et les suppositoires avant tout des émulsions ou des suspensions grasses et solides. Ces préparations

pharmaceutiques peuvent être stérilisées et/ou contenir des adjuvants, des conservateurs, des stabilisateurs, des agents mouillants et/ou des émulsifiants, des tiers solvants, des sels de régulation de la pression osmotique et/ou des tampons. Les présentes  
 5 préparations pharmaceutiques, qui, si on le désire, peuvent contenir d'autres produits très utiles en pharmacie, sont fabriqués de façon connue, par exemple au moyen de procédés classiques de mélange, de granulation ou de dragéification et comprennent entre 1% et 90% environ de principe actif, et de préférence entre 2% et  
 10 50% environ.

Les exemples qui suivent servent à illustrer notre invention. Les températures sont données en degrés Celsius.

#### Exemple 1

Fabrication de 1000 comprimés contenant 2,5 mg de chacun des deux principes actifs :

#### Composition

Tartrate de lévorphanol	2,5 g
Baclofen	2,5 g
Lactose	115,7 g
20 Amidon de maïs	7,5 g
Polyéthylèneglycol 6000	7,5 g
Poudre de talc	7,5 g
Stéarate de magnésium	1,8 g
Eau distillée	q.s.

#### 25 Méthode

On passe au tamis l'ensemble des composants en poudre avec un tamis de 0,6 mm d'ouverture de maille. Puis on mélange les principes actifs avec le lactose, le talc, le stéarate de magnésium et la moitié de l'amidon dans un mélangeur propre. On met  
 30 en suspension l'autre moitié de l'amidon dans 40 ml d'eau et on verse la suspension dans une solution bouillante de polyéthylèneglycol dans 150 ml d'eau. On verse la pâte obtenue sur la poudre et on la granule après avoir éventuellement ajouté une quantité d'eau supplémentaire. On sèche les granules pendant la nuit à  
 35 35°, on les fait passer à travers un tamis de 1,2 mm d'ouverture de maille et on les transforme en comprimés de 6,4 mm de diamètre comportant une rainure.

De façon analogue on fabrique également des comprimés qui

contiennent, à la place du tartrate de lévorphanol, soit 2,5 mg de chlorhydrate de méthadon, soit 5 mg de chlorhydrat d'oxycodon.

### Exemple 2

Fabrication de 1000 comprimés, contenant respectivement

5 30 et 2,5 mg des principes actifs :

#### Composition

	Phosphate de codéine	30 g
	Baclofen	2,5 g
	Mannitol	267 g
10	Lactose	179,5 g
	Talc	20 g
	Glycine	10 g
	Acide stéarique	10 g
	Saccharine	1 g
15	Solution aqueuse de gélatine à 5%	q.s.

#### Méthode

On passe au tamis l'ensemble des composants en poudre avec un tamis de 0,25 mm d'ouverture de maille. On mélange le mannitol et le lactose, on les granule avec la solution de gélatine, on fait passer la masse humide à travers un tamis de 2 mm d'ouverture de maille, on le sèche à 50° et on la fait passer à travers un tamis de 1,7 mm d'ouverture de maille. On mélange soigneusement les principes actifs, la glycine et la saccharine, on réunit le mélange avec les granulés de mannitol et de lactose, l'acide stéarique et le talc, et on homogénéise le tout. On en fait des comprimés de 10,3 mm de diamètre comportant une rainure.

De façon analogue, on fabrique également des comprimés qui contiennent, à la place du phosphate de codéine, 50 mg de lactate de pentazocine ou 50 mg de chlorhydrate de mépéridine.

### 30 Exemple 3

Fabrication de 1000 comprimés, contenant respectivement

100 et 5 mg des principes actifs :

#### Composition

	Chlorhydrate de mépéridine	100 g
35	Baclofen	5 g
	Lactose	248,5 g
	Amidon de maïs	12,5 g
	Polyéthylèneglycol 6000	15 g

Poudre de talc	15	g
Stéarate de magnésium	4	g
Eau distillée	q.s.	

Méthode

- 5 On passe au tamis l'ensemble des composants en poudre avec un tamis de 0,6 mm d'ouverture de maille. Puis on mélange les principes actifs avec le lactose, le talc, le stéarate de magnésium et la moitié de l'amidon dans un mélangeur approprié. On met en suspension l'autre moitié de l'amidon dans 65 ml d'eau et
- 10 on verse la suspension dans une solution bouillante de polyéthylène-glycol dans 260 ml d'eau. On verse la pâte obtenue sur la poudre et on la granule après avoir éventuellement ajouté une quantité d'eau supplémentaire. On sèche les granules pendant la nuit à 35 %, on les fait passer à travers un tamis de 1,2 mm d'ouverture
- 15 de maille et on les transforme en comprimés de 10,3 mm de diamètre comportant une rainure.

Exemple 4

Fabrication d'une solution injectable intra-musculaire contenant par ampoule 10 mg et 5 mg, respectivement, des principes actifs :

Composition

Sulfate de morphine	85	g
Baclofen	42,5	g
Chlorobutanol	85	g
25 Méthylcellulose 100 cps	178,5	g
Polysorbate 80	85	g
Chlorure de sodium	136	g
Carboxyméthylcellulose sodée 70	51	g
Eau injectable	17000	ml

30 Méthode

- On dissout dans 12000 ml d'eau, à 90° et en agitant, d'abord le chlorométhanol, puis la carboxyméthylcellulose sodée et la méthylcellulose. Après dissolution, on continue à agiter pendant 15 minutes, on refroidit la solution pendant 12 heures à 10°
- 35 et on la mélange avec le polysorbate. On dissout le sulfate de morphine, le Baclofen et le chlorure de sodium dans 500 ml d'eau chacun, si nécessaire en chauffant. On réunit l'ensemble des solutions, on porte avec de l'eau leur volume total à 17000 ml et on

filtre l'ensemble à travers un filtre de verre pilé. On répartit le filtrat dans des flacons de 2000 ml, on le stérilise pendant 3 heures et 15 minutes à 100° dans un bain de vapeur et on le dispose dans des ampoules stériles de 2 ml.

- 5 De façon analogue, on fabrique une solution, qui contient, à la place de sulfate de morphine, 50 mg de chlorhydrate de mépéridine par ampoule.

REVENDICATIONS

1. Une préparation pharmaceutique destinée à diminuer le risque d'intoxication par des stupéfiants, ainsi que les symptômes de désaccoutumance suscités par de tels produits, contenant

A) une quantité pharmacologiquement efficace de stupéfiant,

B) 0,1 à 1 mg/kg/jour d'un acide 4-amino-3-p-halogéno-phényl- ou 3-p-trifluorométhylphényl-butyrique, d'un dérivé N-alcanoyl inférieur ou N-phényl-alcanoyl inférieur, d'un ester d'alcoyl inférieur ou d'un ester de phényl-alcoyl inférieur, ou  
10 d'un sel de ces composés utilisable en thérapeutique, et

C) un support pharmaceutique.

2. Une préparation pharmaceutique selon la revendication 1, où le stupéfiant est un narcotique.

3. Une préparation pharmaceutique selon la revendication  
15 2, où le narcotique est l'alphaprodine, l'aniléridine, la bézitramide, la codéine, la dihydrocodéine, le diphénoxylate, l'éthylmorphine, le fentanyl, l'hydrocodon, l'hydromorphon, l'isométhadon, le lévométorphan, le lévorphanol, la métazocine, le méthadon, le métopon, la morphine, les extraits d'opium, les extraits fluides  
20 d'opium, la poudre d'opium, les granulés d'opium, l'opium brut, la teinture d'opium, l'oxycodon, l'oxymorphon, la péthidine, la phénazocine, la piminodine, le racéméthorphan, le racéporphan ou la thébaïne, ou un sel de ces corps utilisables en thérapeutique.

4. Une préparation pharmaceutique selon la revendication  
25 2, où le narcotique est l'acétorphine, l'alphacétylméthadol, l'alphaméprodine, l'alphaméthadol, la benzéthidine, la benzylmorphine, le bêtacétylméthadol, la bêtaméprodine, le bêtaméthadol, la bêta-prodine, le clonitazène, le méthyl-bromure de codéine, le N-oxyde de codéine, la cyprénorphine, la désomorphine, la dextromoramide,  
30 le dextrorphan, le diampromide, le diéthylthiambutène, la dihydromorphine, le diménoxadol, le dimépheptanol, le diméthyl-thiambutène, le dioxaphétyl-butyrate, le dipipanon, le drotébanol, l'éthyl-méthyl-thiambutène, l'étonitazène, l'étorphine, l'étoxéridine, la furéthidine, l'héroïne, l'hydromorphinol, l'hydroxypéthidine, le  
35 cétobémidon, la lévonoramide, le lévophénacylmorphan, la méthyl-désomorphine, la méthyldihydromorphine, la morphéridine, le méthylbro-

mure de morphine, le méthylsulfonate de morphine, le N-oxyde de morphine, la myrophine, la nicocodine, la nicomorphine, le noracyméthadol, le norlévorphanol, le norméthadon, la normorphine, le norpipanon, le phénadoxon, la phénampromide, le phénomorphan, la  
 5 phénopéridine, la piritramide, la pholcodine, la proheptazine, la propéridine, le propirame, la racémoramide, le thébacon ou la trimépéridine, ou les sels de ces corps utilisables en thérapeutiques

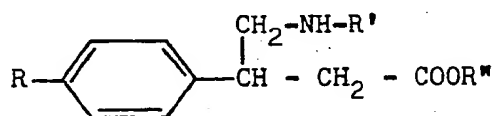
5. Une préparation pharmaceutique selon la revendication 2, où le narcotique est le phosphate de codéine, le tartrate de lévorphanol, le chlorhydrate de mépéridine, le chlorhydrate de méthadon, le sulfate de morphine, le chlorhydrate d'oxycodon ou le lactate de pentazocine.

6. Une préparation pharmaceutique selon la revendication 1, où le stupéfiant est un barbiturique.

15 7. Une préparation pharmaceutique selon la revendication 6, où le barbiturique est l'allobarbital, l'amylobarbital, le butabarbital, l'hexobarbital, le méphobarbital, le méthabarbital, le méthohexital, le pentobarbital, le phénobarbital, le phénéthylbarbital, le sécobarbital, le talbutal ou le thiopental ;  
 20 ou un sel utilisable en thérapeutique.

8. Une préparation pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 7, où l'acide 4-amino-3-p-halogènephényl-butyrique ou son dérivé acyle, ester ou sel est de Formule

25



où R représente le fluor, le chlore, le brome ou le pseudohalogène  
 30 trifluorométhyle, R' un hydrogène, un alcanoyle inférieur ou un phénylalcanyle inférieur, et R'' un hydrogène, un alcoyle inférieur ou un phénylalcanyle inférieur, et les sels desdits acides ou esters avec des acides ou des bases utilisables en thérapeutique.

9. Une préparation pharmaceutique selon la revendication  
 35 8, où l'acide 4-amino-3-p-halogènephényl-butyrique est le Baclofen.

10. Une préparation pharmaceutique selon la revendication 9, qui contient, en une dose unique, de 1 à 10 mg de Baclofen.